

Title	前立腺肥大症男性における排尿症状および蓄尿症状に対するデュタステリドの効果
Author(s)	塚本, 泰司; 白井, 尚; 酒本, 貞昭; 秋山, 昭人; 武内, 宏之; 矢島, 通孝; 寺尾, 工; 遠藤, 之洋
Citation	泌尿器科紀要 (2010), 56(12): 677-682
Issue Date	2010-12
URL	http://hdl.handle.net/2433/134660
Right	許諾条件により本文は2012-01-01に公開
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

前立腺肥大症男性における排尿症状および蓄尿症状に 対するデュタステリドの効果

塚本 泰司¹, 白井 尚², 酒本 貞昭³, 秋山 昭人⁴

武内 宏之⁵, 矢島 通孝⁶, 寺尾 工⁷, 遠藤 之洋⁷

¹札幌医科大学泌尿器科学講座, ²医療法人社団敬愛会みどりクリニック

³医療法人恵愛会中村病院泌尿器科, ⁴医療法人社団三昭会渋谷新南口クリニック

⁵医療法人社団新ゆり武内クリニック, ⁶やじま泌尿器科クリニック

⁷グラクソ・スミスクライン開発本部

THE EFFECTS OF DUTASTERIDE ON VOIDING AND STORAGE SYMPTOMS IN MEN WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

Taiji TSUKAMOTO¹, Takashi SHIRAI², Sadaaki SAKAMOTO³, Akihito AKIYAMA⁴,
Hiroyuki TAKEUCHI⁵, Michitaka YAJIMA⁶, Takumi TERAOKA⁷ and Yukihiro ENDO⁷

¹The Department of Urology, Sapporo Medical University School of Medicine

²Midori Clinic, ³The Department of Urology, Nakamura Hospital

⁴Shibuya Shin-Minamiguchi Clinic, ⁵Shin-Yuri Takeuchi Clinic

⁶Yajima Urology Clinic, ⁷Development and Medical Affairs Division, GlaxoSmithKline

We investigated the effects of dutasteride on voiding and storage symptoms by a *post-hoc* analysis from two randomized, placebo-controlled, parallel-group studies (Japanese phase II study and phase III study) which assessed the efficacy and safety of dutasteride in Japanese men with benign prostatic hyperplasia (BPH). Men aged 50 years and older, with a prostate volume of 30 cc or greater, an International Prostate Symptom Score (IPSS) of 8 or higher and maximal urinary flow rate of 15 ml/sec or lower were randomized to placebo or dutasteride groups. The number of subjects for the placebo and dutasteride groups was respectively 72 and 72 in the phase II study, and 185 and 193 in the phase III study. Questions 1, 3, 5 and 6 of IPSS were related to voiding symptoms, and Questions 2, 4 and 7 were related to storage symptoms. Changes between pre- and post-treatments were evaluated. In the phase II study, dutasteride significantly improved voiding symptoms and numerically improved storage symptoms compared with the placebo at week 24. In the phase III study, dutasteride significantly improved voiding and storage symptoms compared with the placebo after 52 weeks. These consistent results suggest that dutasteride is effective for both voiding and storage symptoms in Japanese men with BPH.

(Hinyokika Kyo 56 : 677-682, 2010)

Key words : Benign prostatic hyperplasia, Dutasteride, Storage symptom, Japanese

緒 言

前立腺肥大症 (BPH) は高齢男性によく見られる疾患であり, BPH に伴う下部尿路症状 (LUTS) を有する男性は加齢とともに増加する¹⁾. 国内で実施された大規模な疫学調査によると, 60歳以上の男性の約 8 割は何らかの LUTS を有すると報告されている²⁾. LUTS は主に尿線途絶や尿勢低下などの排尿症状および尿意切迫感や夜間頻尿など蓄尿症状に分類され³⁾, これらの症状は患者の生活の質 (QOL) を低下させる^{4,5)}. したがって, BPH の薬物治療においては, LUTS のみならず患者 QOL を低下させる要因についても考慮することが重要であり, 排尿症状に比べて蓄尿症状の方が QOL に与える影響が大きい場合があ

る^{6,7)}.

現在, BPH の治療薬としてアドレナリン α_1 受容体遮断薬 (α_1 遮断薬) および 5α 還元酵素阻害薬が主に使用されている. α_1 遮断薬は機能的閉塞を緩和することにより, 速やかに症状を改善する特徴を有し, タムスロシン, ナフトピジルおよびシロドシンなどの複数の薬剤が存在する. メカニズムは解明されていないものの, α_1 遮断薬は排尿症状のみならず蓄尿症状に対しても効果があるとされている⁸⁻¹¹⁾. 一方, 5α 還元酵素阻害薬は機械的閉塞を緩和することにより, 長期的に症状を改善するものであり, 本邦で BPH に使用可能な薬剤はデュタステリドのみである. 国内および海外で実施された臨床試験において, デュタステリドは肥大した前立腺の縮小, 症状および尿流の改善,

急性尿閉の発症あるいは外科的治療への移行リスクの減少をもたらすことが示されている¹²⁻¹⁶⁾。さらに、近年報告された Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) 試験の *post-hoc* 解析では、デュタステリドはタムスロシンに比べて有意に排尿症状を改善し、同程度に蓄尿症状を改善することが示されている¹⁷⁾。しかしながら、CombAT 試験では、主に白人が組み入れられており、プラセボ群は設定されていない¹⁸⁾。一方、国内で実施された第Ⅱ相試験および第Ⅲ相試験は日本人のみを組み入れ、プラセボを対照に評価したランダム化比較試験である^{15,16)}。以上より、これらの国内臨床試験を用いて、日本人 BPH 男性に対するデュタステリドの排尿症状および蓄尿症状に対する影響を検討することに意義があると考えた。今回、国内第Ⅱ相試験および第Ⅲ相試験の *post-hoc* 解析を実施し、日本人 BPH 男性における排尿症状と蓄尿症状に対するデュタステリドの効果について、プラセボを対照に検討した結果を報告する。

対 象 と 方 法

デュタステリドに関する国内第Ⅱ相試験および第Ⅲ相試験のデザインはすでに報告した^{15,16)}。いずれも国内で実施された多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験である。臨床的に BPH と診断された以下のすべての基準を満たす被験者を組み入れた：年齢50歳以上、前立腺容積 30 cc 以上（経直腸の超音波断層法）、国際前立腺症状スコア (IPSS) 8 点以上、最大尿流率 (Q_{max}) 15 ml/sec 以下（排尿量 150 ml 以上）。また、前立腺癌の病歴を有する被験者、前立腺特異抗原 (PSA) が 10 ng/ml を超える被験者または過去に抗アンドロゲン薬（クロルマジノン酢酸エステル、アリルエストレノール）を使用した被験者は組み入れ除外とした。なお、治験前からタムスロシンを 4 週間以上継続使用していた被験者は組み入れ可能とし、これらの被験者と使用していない被験者を層別にランダム化した。タムスロシンの使用期間が 4 週間未満の被験者およびタムスロシン以外の α_1 遮断薬を過去 4 週間以内に使用した被験者は組み入れ除外とした。いずれのプロトコルに関しても、試験実施前に医療機関ごとに治験審査委員会の承認を得た。また、すべての被験者から文書同意を得た。

第Ⅱ相試験では、被験者をプラセボ群、デュタステリド 0.05 mg 群、デュタステリド 0.5 mg 群またはデュタステリド 2.5 mg 群に 1 : 1 : 1 : 1 の比でランダム化した。投与期間は24週間（治験薬 1 カプセルを 1 日 1 回経口投与）であった。本 *post-hoc* 解析では、プラセボ群と 0.5 mg 群の結果を検討した。また、第Ⅲ相試験では、被験者をプラセボ群またはデュタステリド 0.5 mg 群に 1 : 1 の比でランダム化し、

投与期間は52週間（治験薬 1 カプセルを 1 日 1 回経口投与）であった。いずれの試験においても、16週間の追跡期間を設定した。また、治験薬投与期間を通して治験薬以外の BPH に対する治療を禁止とし、タムスロシン使用被験者は、治験薬投与期間中に処方内容を変更しないこととした。

IPSS は、第Ⅱ相試験では 4 週ごとに、第Ⅲ相試験では 3 カ月ごとに評価した。近年、IPSS の質問 1 「残尿感」は排尿後症状に分類されるが、本 *post-hoc* 解析では、CombAT 試験と同様に IPSS の 7 つの質問表のうち、質問 1, 3, 5, 6 を排尿症状、質問 2, 4, 7 を蓄尿症状と定義し¹⁷⁾、投与前値からの変化量を評価した。

解析集団はランダム化された被験者から治験薬を一度も服用していない被験者および有効性データの無い被験者を除いた集団（最大の解析対象集団：Full Analysis Set）とした。欠測値に対しては last observation carried forward 法を用いた。一般線形モデルによる t 検定にてプラセボ群とデュタステリド群の群間比較を行い、有意水準は両側 5 % とした。共変量はベースライン値、タムスロシン使用の有無、施設グループとした。

結 果

1. 被験者の内訳および患者背景

被験者の内訳はすでに報告した通りである^{15,16)}。プラセボ群およびデュタステリド 0.5 mg 群にランダム化された被験者は、第Ⅱ相試験ではそれぞれ72例および72例、第Ⅲ相試験ではそれぞれ185例および193例であった。これらのうち、Full Analysis Set は、第Ⅱ相試験でそれぞれ70例および70例、第Ⅲ相試験でそれぞれ181例および184例であった。

年齢、身長、体重、BPH罹患期間、前立腺容積、IPSS、Q_{max} および PSA の平均値は投与群間および試験間ではほぼ同様であった (Table 1)。また、IPSS の各症状の投与前値も投与群間および試験間でおおむね類似していた。排尿症状スコアの平均値は8.4~9.7点、蓄尿症状スコアの平均値は6.2~7.0点であり、各症状では、概して昼間頻尿 (IPSS 質問 2) および尿勢低下 (IPSS 質問 5) のスコアがやや高かった。

2. 第Ⅱ相試験における IPSS 排尿症状、蓄尿症状

投与24週目における IPSS 排尿症状および蓄尿症状の結果を Fig. 1 に示す。排尿症状のベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、プラセボ群で -2.9 点、デュタステリド群で -4.6 点であり、プラセボ群に比しデュタステリド群で有意な排尿症状の改善が認められた ($p=0.008$)。蓄尿症状のベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、有意差は認められなかったものの、プラセボ群に比しデュタステリド群で

Table 1. 被験者背景 (第Ⅱ相試験, 第Ⅲ相試験: Full Analysis Set)

	第Ⅱ相試験		第Ⅲ相試験	
	Placebo (N=70)	Dutasteride (N=70)	Placebo (N=181)	Dutasteride (N=184)
年齢 (歳)	65.8 ± 7.69	66.1 ± 6.85	66.9 ± 6.76	68.0 ± 6.07
身長 (cm)	165.8 ± 6.24	164.5 ± 6.48	165.7 ± 6.33	165.4 ± 5.66
体重 (kg)	65.6 ± 9.61	66.2 ± 9.20	65.1 ± 7.76	64.2 ± 8.14
前立腺肥大症の罹患期間 (年)	3.6 ± 4.77	3.0 ± 2.99	3.4 ± 3.38	3.5 ± 3.60
前立腺容積 (cc)	45.7 ± 20.26	45.4 ± 15.20	49.4 ± 17.16	50.2 ± 19.79
IPSS トータルスコア	15.9 ± 6.33	14.6 ± 5.65	16.0 ± 6.01	16.6 ± 6.56
質問 1 (残尿感)	2.1 ± 1.46	2.0 ± 1.54	2.2 ± 1.58	2.1 ± 1.56
質問 2 (昼間頻尿)	2.8 ± 1.48	2.6 ± 1.42	2.7 ± 1.52	2.9 ± 1.42
質問 3 (尿線途絶)	2.2 ± 1.93	1.9 ± 1.53	2.6 ± 1.67	2.3 ± 1.70
質問 4 (尿意切迫感)	1.9 ± 1.64	1.8 ± 1.53	1.7 ± 1.59	1.9 ± 1.52
質問 5 (尿勢低下)	3.1 ± 1.57	3.0 ± 1.63	3.3 ± 1.53	3.4 ± 1.51
質問 6 (腹圧排尿)	1.7 ± 1.70	1.5 ± 1.55	1.6 ± 1.50	1.7 ± 1.67
質問 7 (夜間頻尿)	2.0 ± 1.01	1.9 ± 1.10	1.8 ± 1.14	2.2 ± 1.17
排尿症状 (質問 1+3+5+6)	9.2 ± 4.40	8.4 ± 4.29	9.7 ± 4.32	9.5 ± 4.71
蓄尿症状 (質問 2+4+7)	6.7 ± 3.19	6.2 ± 2.99	6.2 ± 3.09	7.0 ± 3.12
最大尿流率 (ml/sec)	11.3 ± 4.54	11.5 ± 3.65	11.2 ± 4.41	11.2 ± 4.13
PSA (ng/ml)*	3.2 ± 2.35	3.1 ± 2.28	3.5 ± 2.34	3.5 ± 2.29

平均値 ± 標準偏差. *: PSA の解析対象集団は SafetyPopulation (治験薬を一度でも投与した被験者). IPSS: 国際前立腺症状スコア. PSA: 前立腺特異抗原.

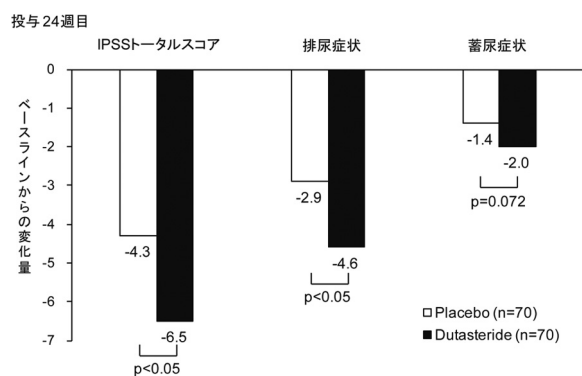


Fig. 1. 投与24週目における IPSS 排尿症状および蓄尿症状のベースラインからの変化量 (第Ⅱ相試験: Full Analysis Set).

大きかった (プラセボ群 -1.4点, デュタステリド群 -2.0点, $p=0.072$).

排尿症状については投与4週目から, 蓄尿症状については投与12週目からプラセボ群と差が認められ, デュタステリド群におけるこれらの排尿症状および蓄尿症状の減少は投与24週目まで持続した (Fig. 2).

3. 第Ⅲ相試験における IPSS 排尿症状, 蓄尿症状
投与52週目における IPSS 排尿症状および蓄尿症状の結果を Fig. 3 に示す. 排尿症状のベースラインからの変化量 (調整済み平均値) は, プラセボ群で -2.3 点, デュタステリド群で -3.4 点であり, プラセボ群に比しデュタステリド群で有意な排尿症状の改善が認められた ($p=0.006$). 蓄尿症状のベースラインからの変化量 (調整済み平均値) は, プラセボ群で -1.4

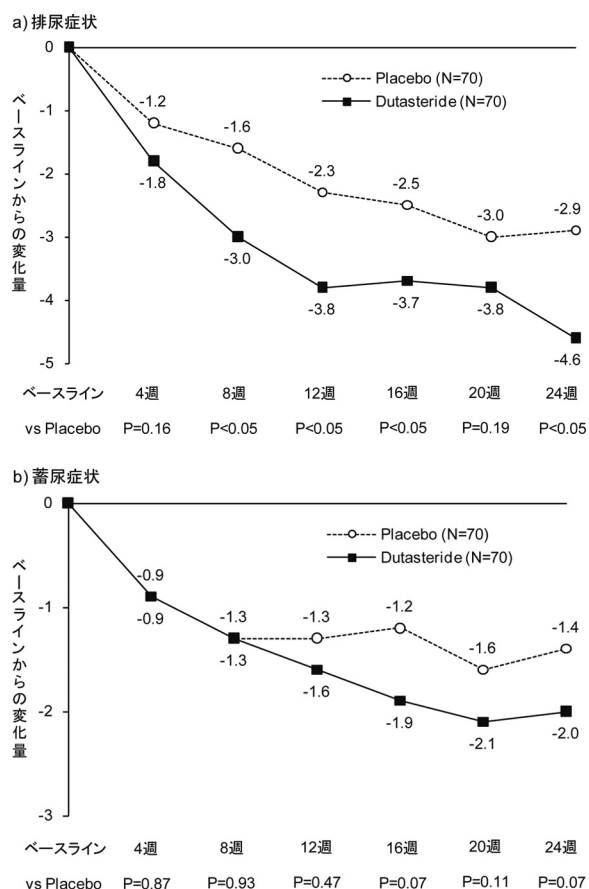


Fig. 2. 国際前立腺症状スコア (IPSS) のベースラインからの変化量の推移: a) IPSS 排尿症状, b) IPSS 蓄尿症状 (第Ⅱ相試験: Full Analysis Set).

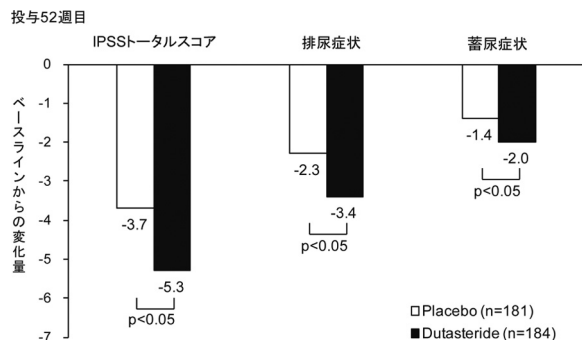


Fig. 3. 投与52週目における IPSS 排尿症状および蓄尿症状のベースラインからの変化量 (第Ⅲ相試験: Full Analysis Set).

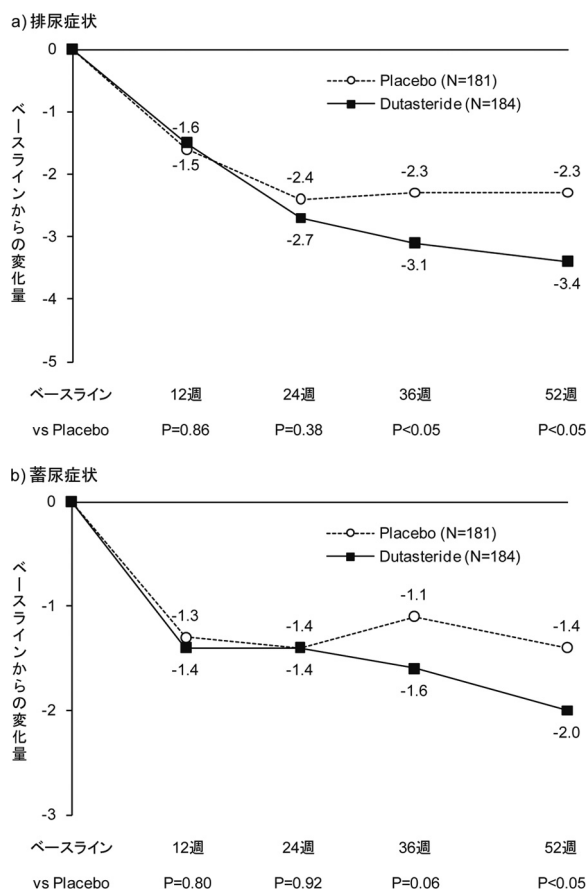


Fig. 4. 国際前立腺症状スコア (IPSS) のベースラインからの変化量の推移: a) IPSS 排尿症状, b) IPSS 蓄尿症状 (第Ⅲ相試験: Full Analysis Set).

点, デュタステリド群で-2.0点であり, プラセボ群に比しデュタステリド群で有意な蓄尿症状の改善が認められた ($p=0.019$).

排尿症状については投与24週目に, 蓄尿症状については投与36週目からプラセボ群と差が認められ, デュタステリド群におけるこれらの症状の減少は投与52週目まで持続した (Fig. 4).

考 察

国内で実施された第Ⅱ相試験および第Ⅲ相試験で

は, 同様の組入れ基準を設定し, 二重盲検下でプラセボを対照にデュタステリドの有効性及び安全性を検討した. 前立腺が大きく, PSA が高く, IPSS が中等症以上の BPH の進行リスクが高い男性が組み入れられた. 患者背景は IPSS の各症状の投与前値を含め両試験で概して類似していた. また, 排尿症状と蓄尿症状の投与前値は, 日本人 BPH 男性を対象に実施された他試験の報告と大きく異なるものではなかった^{10, 19, 20)}.

全体の結果では, 第Ⅱ相試験 (投与24週目) および第Ⅲ相試験 (投与52週目) において, デュタステリドはプラセボに比べて有意に IPSS を改善することが示されている^{15, 16)}. 今回, これら国内2試験について *post-hoc* 解析を実施した結果, 第Ⅱ相試験および第Ⅲ相試験ともに, デュタステリドはプラセボに比し有意に排尿症状を改善した. 一方, 蓄尿症状については第Ⅱ相試験では有意差は認められなかったが, この理由として1群あたりの症例数が少ないこと, 投与期間が24週間と短いことが考えられた. しかしながら, 第Ⅱ相試験では蓄尿症状スコアの変化量はデュタステリド群で大きかったこと, 第Ⅲ相試験では投与24週目以降にプラセボとの群間差が大きくなっており, 52週目には有意差が認められていることを考慮すると, デュタステリドの蓄尿症状に対する有効性は支持されることが考えられる.

なお, CombAT 試験においても同様の *post-hoc* 解析が実施されており, デュタステリド単独群とタムスロシン単独群は投与24カ月目において蓄尿症状を同程度に改善し (タムスロシン単独群1.6点, デュタステリド単独群1.7点, $p=0.30$), 排尿症状についてはタムスロシン単独群に比べてデュタステリド単独群で有意な改善 (タムスロシン単独群2.7点, デュタステリド単独群3.2点, $p<0.001$) が認められている¹⁷⁾. 今回の国内臨床試験の *post-hoc* 解析においても, デュタステリドは排尿症状のみならず, 蓄尿症状も改善しており, CombAT 試験と整合した結果が得られた.

デュタステリドの蓄尿症状改善に対する機序は明確ではない. Mirone らによると蓄尿症状は膀胱出口閉塞 (BOO) による膀胱の構造的あるいは機能的変化から生じるとされており²¹⁾, デュタステリドによる肥大した前立腺の縮小が BOO を解除し, 二次的に膀胱機能を改善した可能性も推測される. さらに今回, いずれの試験においても, 排尿症状の改善の後に蓄尿症状の改善が認められていることから本仮説は支持されることが考えられる²¹⁾.

本 *post-hoc* 解析は臨床試験前にあらかじめ計画されたものではないこと, 第Ⅱ相試験は症例数が少なく IPSS について有意差を検出するための検出力が確保されていないことなど, いくつかの限界がある. さ

に, α_1 遮断薬服用例の患者組み入れについては, タムスロシンのみに限定し, 使用有無別に層別に割り付け, 試験期間中にその用法用量を変更しないなどにより, 評価への影響を最小限とする措置を講じた. これは, 試験デザインを検討した時点での前立腺肥大症に対する治療実態を考慮したものである. また, 前立腺切除術などによる BOO の解除は膀胱機能の改善に必ずしも関連しないとされていることから²²⁾, デュタステリドによる蓄尿症状改善を肥大した腺種の縮小のみで説明することは困難かもしれない. しかし今回, 類似したデザインである国内第Ⅱ相試験と第Ⅲ相試験において *post-hoc* 解析を実施した結果, デュタステリドはプラセボに比べ一貫して排尿症状および蓄尿症状を改善し, これらの結果は CombAT 試験における *post-hoc* 解析の結果と整合していた. 以上より, 日本人 BPH 男性に対しても, デュタステリドは排尿症状および蓄尿症状を改善することが確認された.

結 語

国内第Ⅱ相試験および第Ⅲ相試験の *post-hoc* 解析の結果, デュタステリドは排尿症状および蓄尿症状を改善した. 日本人 BPH 男性における排尿症状および蓄尿症状に対してデュタステリドは有効であると考えられた.

文 献

- Verhamme KMC, Dieleman JP, Bleumink GS, et al.: Incidence and prevalence of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in primary care—The Triumph Project. *Eur Urol* **42**: 323–328, 2002
- 本間之夫, 柿崎秀宏, 後藤百万, ほか: 排尿に関する疫学的研究. *日排尿機能会誌* **14**: 266–277, 2003
- Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al.: The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Urology* **61**: 37–49, 2003
- 舩森直哉, 熊本悦明, 塚本泰司, ほか: 排尿に関する自覚症状が quality of life (QOL) に与える影響. *日泌尿会誌* **85**: 1248–1255, 1994
- Okamura K, Usami T, Nagahama K, et al.: “Quality of life” assessment of urination in elderly Japanese men and women with some medical problems using International Prostate Symptom Score and King’s Health Questionnaire. *Eur Urol* **41**: 411–419, 2002
- Peters TJ, Donovan JL, Kay HE, et al.: The International Continence Society “Benign Prostatic Hyperplasia” Study: the bothersomeness of urinary symptoms. *J Urol* **157**: 885–889, 1997
- Homma Y, Yamaguchi O, Hayashi K, et al.: Epidemiologic survey of lower urinary tract symptoms in Japan. *Urology* **68**: 560–564, 2006
- Chapple CR, Wyndaele JJ, Nording J, et al.: Tamsulosin, the first prostate-selective α_{1A} -adrenoceptor antagonist: a meta-analysis of two randomized, placebo-controlled, multicenter studies in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic BPH). European Tamsulosin Study Group. *Eur Urol* **29**: 155–167, 1996
- Nishino Y, Masue T, Miwa K, et al.: Comparison of two α_1 -adrenoceptor antagonists, naftopidil and tamsulosin hydrochloride, in the treatment of lower urinary tract symptoms with benign prostatic hyperplasia: a randomized crossover study. *BJU Int* **97**: 747–751, 2006
- Gotoh M, Kamiyama O, Kinukawa T, et al.: Comparison of tamsulosin and naftopidil for efficacy and safety in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a randomized controlled trial. *BJU Int* **96**: 581–586, 2005
- Yoshida M, Homma Y and Kawabe K: Silodosin, a novel selective α_{1A} -adrenoceptor selective antagonist for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Expert Opin Investig Drugs* **16**: 1955–1965, 2007
- Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, et al.: Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5- α -reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* **60**: 434–441, 2002
- Debruyne F, Barkin J, van Erps P, et al.: Efficacy and safety of long-term treatment with the dual 5 α -reductase inhibitor dutasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* **46**: 488–495, 2004
- Roehrborn CG, Marks LS, Fenter T, et al.: Efficacy and safety of dutasteride in the four-year treatment of men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* **63**: 709–715, 2004
- 塚本泰司, 遠藤之洋, 成田道郎: 日本人男性の前立腺肥大症に対するデュタステリドの至適用量の検討: ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間, 用量反応試験. *泌尿紀要* **55**: 209–214, 2009
- Tsukamoto T, Endo Y and Narita M: Efficacy and safety of dutasteride in Japanese men with benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* **16**: 745–750, 2009
- Becher E, Roehrborn CG, Siami P, et al.: The effects of dutasteride, tamsulosin, and the combination on storage and voiding in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the Combination of Avodart and Tamsulosin Study. *Prostate Cancer Prostatic Dis*: **12**, 369–374, 2009
- Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al.: The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol* **57**: 123–131, 2010

- 19) Kawabe K, Yoshida M and Homma Y: Silodosin, a new α_{1A} -adrenoceptor-selective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: results of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study in Japanese men. *BJU Int* **98**: 1019-1024, 2006
- 20) 河邊香月, 吉田正貴, 荒川創一, ほか: 新規 α_{1A} 選択的アドレナリン受容体遮断薬シロドシンの前立腺肥大症に伴う下部尿路機能障害に対する長期投与時の評価. *泌尿器外科* **19**: 153-164, 2006
- 21) Mirone V, Imbimbo C, Longo N, et al.: The detrusor muscle: an innocent victim of bladder outlet obstruction. *Eur Urol* **51**: 57-66, 2007
- 22) Chapple CR and Roehrborn CG: A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. *Eur Urol* **49**: 651-659, 2006

(Received on July 8, 2010)

(Accepted on September 18, 2010)

(迅速掲載)